

Universidad EAFIT
Departamento de Ciencias Básicas

Estudio del modelo matemático en la desfibrilación cardiaca

Walter Ciro Restrepo
José Gustavo Guevara Murcia

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar el
título de Magíster en Matemáticas Aplicadas

Director
Jairo Villegas Gutiérrez

UNIVERSIDAD EAFIT
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BÁSICAS
MAESTRÍA EN MATEMÁTICAS APLICADAS
MEDELLÍN
2008

A Claudia Rodríguez Ferreira, mi esposa
y mis hijas Claudia Alejandra y Estefanía.
Walter Ciro R

A Mercedes Valencia y Juan Sebastián por su paciencia.
José Gustavo G.

Agradecimientos

A las universidades de la Amazonia y EAFIT por brindarnos la oportunidad de cualificarnos. A los profesores de la Maestría, en especial a Jairo Villegas G y Mauro Montealegre C, quienes con su asesoría y su conocimiento permitieron el desarrollo de este trabajo.

Índice general

Introducción	1
1. Fisiología del corazón	5
1.1. El corazón y el sistema circulatorio	6
1.2. Fisiología del músculo cardíaco	8
1.3. Sistema de estimulación y conducción	10
1.3.1. Tejido nodal	11
1.3.2. El sistema de conducción	12
1.3.3. Ritmo eléctrico de las fibras del nodo sinusal	12
1.4. Ciclo cardíaco	14
1.5. Algunas afecciones cardíacas	15
1.5.1. Infarto de miocardio	15
1.5.2. Taquicardia ventricular	18
1.5.3. Fibrilación	18
2. El modelo bidominio	21
2.1. Ecuación del cable	22
2.2. Ecuaciones de bidominio	26
2.3. Descripción de la microestructura	29
3. El modelo de la desfibrilación	33
3.1. Desfibrilación	34

3.2. Modelo de la desfibrilación	35
3.3. Conclusiones y futuros trabajos	41
3.3.1. Conclusiones	41
3.3.2. Futuros trabajos	41
Bibliografía	43

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de muerte en nuestro país, y en muchos otros, principalmente en países desarrollados como Estados Unidos donde un tercio de las muertes en el 2004, fueron debidas a enfermedades del corazón, mientras que en Europa las enfermedades del corazón son responsables de unos cuatro millones de muertes al año, según Novartis Farmacéutica. Las causas de estas enfermedades cardiovasculares que ocurre desde unos cien años en los países industrializados, y en las últimas décadas se ha extendido a otros países, son relativamente claras. Las estadísticas muestran que este tipo de muerte está asociada al sedentarismo, al consumo de alimentos ricos en grasas y azúcares, como también al alto consumo de tabaco y licor; sin dejar de mencionar el intenso nivel de tensión nerviosa que se presenta en los distintos sitios de trabajo con el propósito de alcanzar el anhelado éxito personal.

Queda claro que los padecimientos cardíacos son la primera causa de muerte en amplias regiones del mundo. Lo más común es que la persona está sufriendo de un desorden llamado *fibrilación ventricular* (FV) o *Taquicardia Ventricular* (TV) que se manifiesta como un ritmo acelerado y caótico del corazón, el cual impide el bombeo de la sangre al resto del organismo. En este caso, la víctima necesita una descarga eléctrica de *desfibrilación* para corregir el ritmo del corazón [7, 26, 31, 32, 51, 52]. Esto conlleva a que se estudien modelos matemáticos para analizar la dinámica y el comportamiento de estas descargas eléctricas, en particular, la ecuación eléctrica del cable, los principios de Kirchhoff y Coulomb, que son base

2 Introducción

para entender el fenómeno de la fibrilación, entendida desde este punto de vista como una cardiopatía originada por una producción desordenada de potenciales eléctricos en diferentes puntos del corazón [5, 14, 42, 43]. El retraso en la llegada de los impulsos eléctricos generados por la explosión de los potenciales a lo largo del corazón en su recorrido hacia las fibras de Purkinje, depende de la resistencia que opone cada uno de los tejidos, a lo que se ha llamado tejido no homogéneo, generando la anisotropía del corazón.

En el siglo pasado son muchos los avances que ha adquirido las ciencias biológicas y en particular la fisiología humana con la utilización de los modelos matemáticos para acercarnos a la comprensión de su fenomenología fisiológica, en especial con las ecuaciones diferenciales tanto las ordinarias como las parciales. Sólo por mencionar algunos de los principales investigadores en este campo tenemos a Hodgkin y Huxley en (1952), [18, 19, 20, 22]; FitzHugh-Nagumo (1961), Hirota, Satsamo (1987), quienes han colaborado con una serie de modelos matemáticos de gran aplicabilidad en la fisiología humana, mostrando el acercamiento con otras disciplinas de las ciencias exactas para la interpretación y esclarecimiento del fenómeno afrontado. Los avances en la computación hace posible simulaciones en tiempo real de los fenómenos y esclarecer los procesos óptimos que utiliza la fisiología para completar sus procesos funcionales [13].

Soy y colaboradores en 1955 desarrollaron el primer desfibrilador externo, demostraron que la desfibrilación externa podía ser realizada con seguridad y efectividad. Desde los siglos XVII y XIX se usaba la terapia eléctrica para el tratamiento de diversas arritmias; actualmente se considera el tratamiento de descargas eléctricas para algunas de ellas. Carl y colaboradores describieron la inducción de la fibrilación ventricular al aplicar corriente galvánica en corazones del perro en 1850. Posteriormente, Jhon Mewilliam estudió que la electricidad podía inducir fibrilación ventricular en un modelo canino. Esta teoría fue utilizada posteriormente por Batelli y Prevost para demostrar que no sólo se inducía fibrilación ventricular, sino que además, usando la misma corriente se podía terminar esta arritmia. La teoría más usada en el mecanismo de la fibrilación auricular es la propuesta por Moe, quien proponía que la perturbación de la fibrilación auricular obedecía a múltiples frentes de onda viajando a través de la aurícula.

El objetivo del presente trabajo es conocer y describir el proceso de la desfibrilación cardiaca como un fenómeno que puede ser modelado matemáticamente. Para ello seguimos los artículos de Keener, [25, 26, 27, 28, 29, 30]. En ningún momento se pretende que el material expuesto en

esta monografía sea completamente original, nuestro aporte está en presentar los desarrollos matemáticos, que por lo regular, en los artículos estudiados no están. El trabajo está organizado en tres capítulos. En el primero se presenta en forma general el funcionamiento del corazón como una bomba que distribuye a los diferentes órganos la sangre rica en oxígeno y recoger la sangre rica en dióxido de carbono, además de dar la terminología y describir algunos fenómenos que se desarrollan en el corazón (ver, p.e., [15]). En el segundo se presentan algunos modelos matemáticos que caracterizan la actividad del corazón, como el modelo del cable y el modelo bidominio [16, 25, 26, 30] y el modelo eléctrico de la membrana celular de Golman-Hodkin-Katz, [17, 21]. En el tercero se hace una caracterización de la desfibrilación teniendo en cuenta el modelo bidominio y las condiciones eléctricas que tienen las células cardiacas [8, 40, 45, 51].

CAPÍTULO 1

Fisiología del corazón

El corazón es un poderoso órgano muscular situado en la cavidad torácica directamente detrás del esternón. Sus paredes están formadas por tejido muscular cardiaco, reforzado por bandas de tejidos conectivo. Todo el órgano está recubierto de una bolsa fibrosa resistente, de tejido conectivo, que se llama *pericardio*. La superficie interna de este saco y la superficie externa del corazón están cubiertas de una capa lisa de células parecidas a las epiteliales, sobre las que se extiende un líquido que reduce la fricción al mínimo al latir el corazón.

Tanto el corazón como todos los vasos están revestidos de una capa de células lisas y aplanadas, el *endotelio*, el cual evita que la sangre se coagule en el interior del sistemas circulatorio. Toda enfermedad o lesión del endotelio que provoque en el mismo una superficie rugosa, puede ser motivo de un trombo en la cavidad.

El objetivo de este Capítulo es estudiar de manera breve la fisiología del corazón, con el propósito de conocer algunas de las propiedades especiales del músculo cardiaco y el funcionamiento del corazón en general. Para un estudio profundo sobre la fisiología del corazón, véase por ejemplo, [4, 11, 15, 24, 49].

1.1. El corazón y el sistema circulatorio

El corazón está formado por dos bombas separadas por una pared longitudinal en dos mitades: una derecha y la otra izquierda. Ambos lados bombean sangre al mismo tiempo. La sangre del lado derecho va a los pulmones y la del lado izquierdo va al resto del cuerpo. Cada bomba está conformada por dos cavidades, las superiores se llaman aurículas y las inferiores ventrículos. La aurícula hace las veces de una débil bomba que llena el ventrículo. El ventrículo desarrolla la fuerza que impulsa la sangre a través de los pulmones o por la circulación periférica. La estructura y modelo de circulación del corazón se indican en la Fig. 1.1.

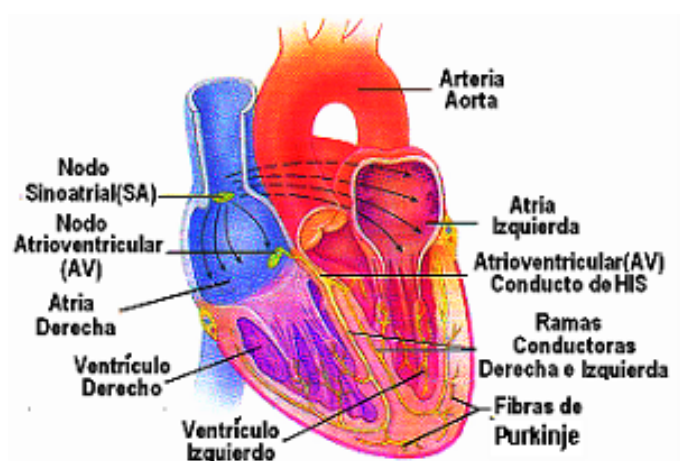


Figura 1.1. El sistema de conducción del corazón.

Siguiendo el diagrama mostrado en la Fig. 1.2 podemos describir el camino de la circulación tanto en el corazón como en nuestro cuerpo. El recorrido de la sangre se inicia en el ventrículo derecho (1) y se bombea la sangre por la vía (2), hacia las dos arterias pulmonares. Cuando la sangre fluye a través de los capilares pulmonares (3), estos descargan CO_2 y cargan O_2 a la sangre. La sangre rica en oxígeno fluye hacia atrás a la aurícula izquierda, por las venas pulmonares (4). La sangre rica en oxígeno fluye de la aurícula izquierda hacia el ventrículo izquierdo (5) (cuando el ventrículo se abre, la

1.1 El corazón y el sistema circulatorio 7

aurícula se contrae). La sangre del ventrículo izquierdo pasa a la aorta (6), que lleva la sangre rica en oxígeno al sistema superior (7) y tiene también una ramificación de arterias hacia abajo (8), que abastece los órganos abdominales y a la parte más baja del cuerpo. Las arterias transportan la sangre a través de las arteriolas, las cuales por turnos la transporta hacia los capilares. Los capilares se reúnen en vénulas que drenan e intercambian la sangre rica en oxígeno por sangre pobre en él. La sangre pobre en oxígeno de la parte superior del cuerpo es llevada por una vena grande, la cava superior(9). Igualmente ocurre con la sangre pobre en oxígeno que es drenada y llevada desde la parte inferior por medio de la vena cava inferior (10). Las dos venas cavas llevan su sangre a la aurícula derecha (11). Cuando el flujo de sangre pasa de la aurícula derecha, al ventrículo derecho se completa el recorrido de la sangre por el cuerpo humano.

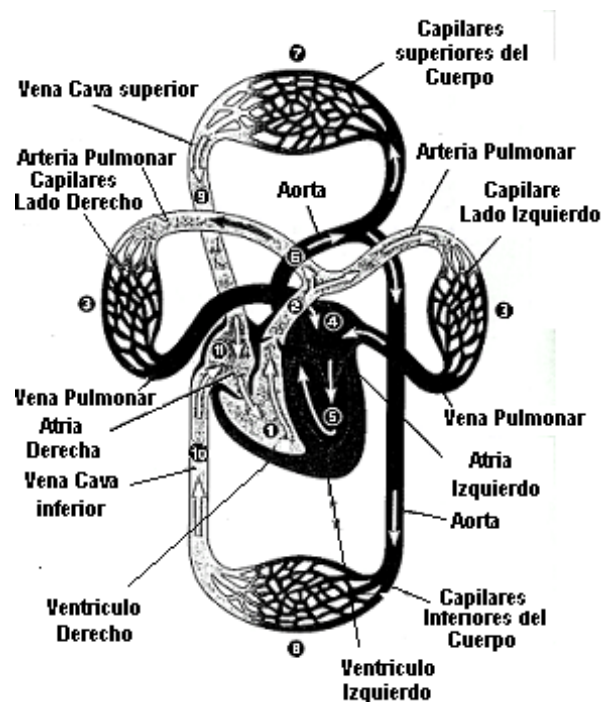


Figura 1.2. El sistema circulatorio.

1.2. Fisiología del músculo cardíaco

El corazón está compuesto por tres tipos principales de músculo: el auricular, el ventricular y las fibras musculares excitadoras y conductoras especializadas. Los tipos de músculo auricular y ventricular se contraen muy rápidamente, comparado con el músculo esquelético. Las fibras excitadoras y conductoras especializadas se contraen sólo débilmente debido a que contienen pocas fibrillas contráctiles. El músculo cardíaco es una cavidad de muchas células miocárdicas, todas interconectadas, de tal forma que si se excita una de estas células, el potencial de acción se extiende a todas ellas. El corazón se compone en realidad de dos sincitios [40], el auricular que constituye la pared de las dos aurículas y el ventricular que constituye las paredes de los ventrículos. Las aurículas están separadas de los ventrículos por el tejido fibroso que rodea las aberturas valvulares existentes entre las aurículas y los ventrículos. Los potenciales de acción pueden ser conducidos de las aurículas a los ventrículos a través de un sistema especializado de conducción, el haz auriculoventricular (AV), de varios milímetros de diámetro. Esta masa muscular cardíaca en dos sincitios funcionales permite que la aurícula se contraiga un poco antes que los ventrículos, lo que hace efectiva la bomba cardíaca.



Figura 1.3. Naturaleza sincitial, entrelazada del músculo cardíaco

La Fig. 1.3 muestra un cuadro histológico típico del miocardio, con fibras cardíacas entrelazadas, con fibras que se dividen, se reúnen y se separan nuevamente; por lo cual se ve que es un músculo estriado, con miofibrillas típicas que contienen filamentos de *actina* y *miosina*, estos filamentos se

interdigitan y se desplazan unos a lo largo de los otros. Las áreas oscuras que atraviesan el músculo cardíaco se llaman *discos intercalares*. Además, membranas celulares que separan entre sí a las células musculares cardíacas. Se deduce que las fibras musculares cardíacas están compuestas por muchas células individuales conectadas en serie entre sí. Las membranas celulares se fusionan unas con otras de manera que forman uniones permeables (gap junctions). Los iones se mueven con facilidad a lo largo de los ejes longitudinales de las fibras musculares cardíacas, por lo que los potenciales de acción viajan de una célula cardíaca a otra, por intermedio de los discos intercalares, con reducida resistencia.

La Fig. 1.4 ilustra las estructuras de las diferentes clases de vasos sanguíneos y como se conectan estos vasos. Si se mira los capilares en su centro, ahí se forma una capa de finas redes neuronales donde los materiales son intercambiados entre la sangre y los tejidos celulares. Para cumplir con este papel, los capilares tienen paredes muy delgadas formadas por una sola capa de células epiteliales, las cuales también están envueltas en una delgada capa de la membrana.

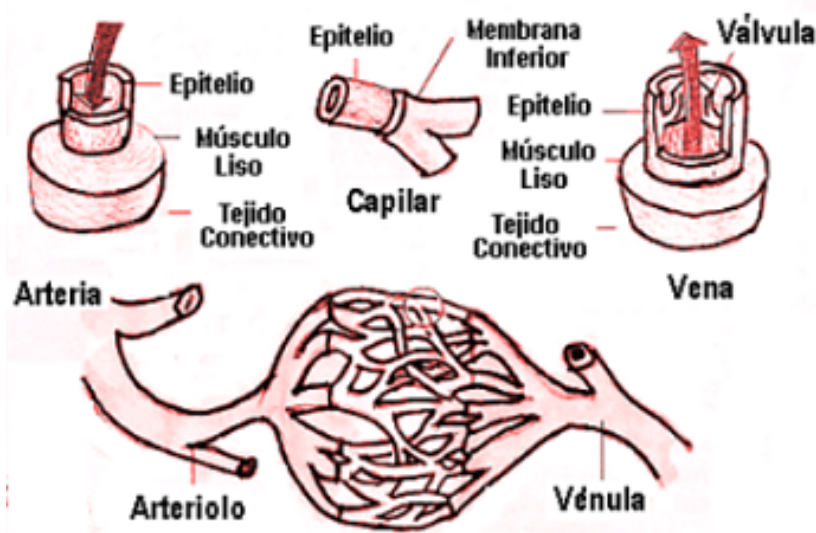


Figura 1.4. Relación de la estructura cardíaca

1.3. Sistema de estimulación y conducción

Latir es una función propia del corazón, manifiesta muy pronto durante el desarrollo embrionario y que continúa durante toda la vida. Todos los tejidos necesitan suministro constante del oxígeno conducido por la sangre circulante. Hay pérdida del conocimiento si el corazón se detiene sólo por unos segundos, y de la vida si la detención es por unos pocos minutos.

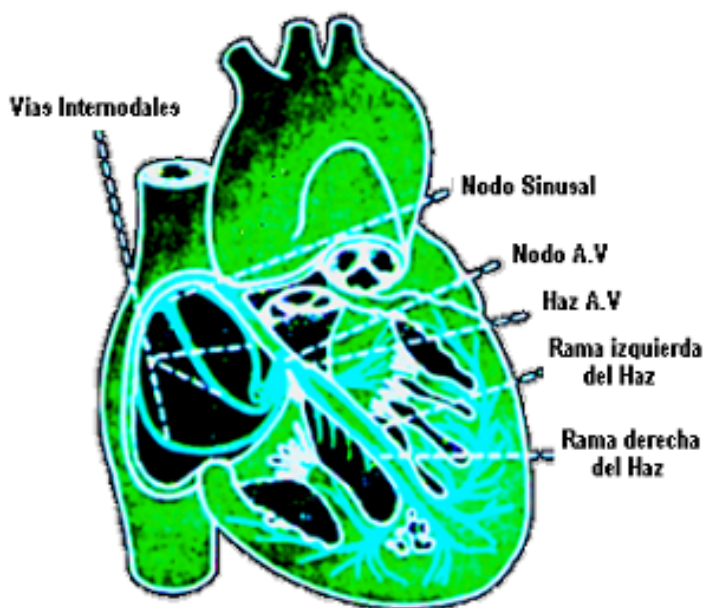


Figura 1.5. El nodo sinusal y el sistema de Purkinje del corazón.

En la Fig. 1.5 se muestra el sistema especializado de estimulación y conducción del corazón que controla las contracciones cardiacas. Nodo sinusal, donde se genera el impulso rítmico normal. Las vías internodales que conducen el impulso desde el nodo sinusal hasta el auriculoventricular (AV). El nodo AV, en el cual el impulso procede de las aurículas se demora antes de pasar a los ventrículos. El haz AV, conduce el impulso de las aurículas a los ventrículos. Las ramas derecha e izquierda de las fibras de Purkinje, conducen el estímulo cardíaco a todas las partes de los ventrículos. Las fibras de Purkinje (o tejido de Purkinje) se localizan en las paredes internas

ventriculares del corazón, por debajo del endocardio. Estas fibras son fibras especializadas miocárdicas que conducen un estímulo o impulso eléctrico que interviene en el impulso nervioso del corazón haciendo que éste se contraiga de forma coordinada (véase p.e., [11, 15, 49]).

1.3.1. Tejido nodal

El latido del corazón es iniciado y regulado por el tejido nodal, formado por fibras musculares especializadas, los tejidos de Purkinje. Los vertebrados inferiores, como peces y ranas, presentan en el corazón una cavidad aparte, el seno venoso, en el cual desembocan las venas y que sucesivamente encaminan la sangre hacia la aurícula derecha. En las especies más evolucionadas esta disposición desaparece, excepto por un vestigio de tejido nodal que se llama nodo sinusal o sinoauricular situado en el punto en que la vena cava superior entra en la aurícula derecha, véase la Fig. 1.5.

Hay un segundo nodo, asentado entre las dos aurículas, inmediatamente por encima de los ventrículos, el nodo auriculoventricular (AV). Desde este último desciende un haz de fibras que se van arborizando a lo largo de los ventrículos. El nodo sinusal desencadena el latido cardíaco y regula la frecuencia de contracción. Por este motivo se llama *marcapaso*. A intervalos regulares se propaga una onda contráctil desde este nodo sinoauricular por la musculatura auricular; al llegar al nodo auriculoventricular, el impulso se propaga a los ventrículos por el haz de tejido nodal. No hay en realidad conexión muscular entre aurículas y ventrículos; la correlación entre sus respectivas contracciones se logra únicamente por el tejido nodal especializado, el cual propaga los impulsos con rapidez casi 10 veces mayor que la del músculo ordinario.

La terminación de las fibras del nodo sinusal se fusiona con las fibras del músculo auricular de alrededor, y los potenciales de acción que se originan en el nodo sinusal salen hacia estas fibras, diseminándose por la masa muscular auricular y finalmente por el nodo AV. Aquí la velocidad es más rápida 0.3 m/s, por la presencia de tres pequeños fascículos de músculo auricular: *fascículo interauricular anterior*, *medio* y *posterior*, su velocidad de transmisión se debe a la presencia de fibras especializadas similares a las de Purkinje.

1.3.2. El sistema de conducción

El sistema de conducción está organizado de tal forma que el estímulo cardíaco no pase con demasiada rapidez; este retraso de 0.16 segundos da tiempo para que las aurículas vacíen el contenido a los ventrículos antes de que comience la contracción ventricular. Son el nodo AV y las fibras de conducción adyacentes las responsables de este atraso del estímulo cardíaco. La causa inicial de la conducción lenta se debe al tamaño considerable, respecto de las fibras musculares auriculares. La otra causa y tal vez la más importante se debe a dos factores: (1) los potenciales de reposo de la membrana son mucho menos negativos que el resto del miocardio, (2) existen pocas uniones permeables laxas (gap junctions) entre las sucesivas células musculares. Estos dos fenómenos aumentan la resistencia al flujo de iones que estimulan a la célula siguiente.

Las fibras de Purkinje, las cuales se dirigen a los ventrículos desde el nodo AV, excepto en su parte inicial, es decir, en la parte que atraviesa la barrera fibrosa AV. Son fibras mayores que las musculares ventriculares y transmiten el potencial de acción de 1.5 a 4 m/s. Velocidad seis veces mayor a la del músculo cardíaco. Se cree que su rapidez de respuesta a los estímulos se debe a las uniones permeables de las paredes de sus células (gap junctions).

Por último, la característica del haz AV es la capacidad de no permitir que los potenciales de onda se devuelvan de los ventrículos a las aurículas por este conducto. En algunos casos aparecen puentes anormales en la barrera fibrosa en un lugar diferente al haz AV, permitiendo la devolución del estímulo y causando una grave arritmia.

1.3.3. Ritmo eléctrico de las fibras del nodo sinusal

Muchas fibras tienen la capacidad de autoexcitación, proceso que puede causar descargas y contracciones rítmicas automáticas. La porción de este sistema que muestra la mayor capacidad de autoexcitación es la formada por las fibras del nodo sinusal [8], [44]. La Fig. 1.6 muestra los potenciales de acción registrados de una fibra del nodo sinusal durante tres latidos y, a título de comparación, un potencial de acción de una fibra muscular ventricular. El potencial de la fibra del nodo sinusal entre descargas tiene una negatividad de tan solo -55 a -66 mV, comparada con los -85 a -90 mV, de la fibra muscular ventricular. La causa de esta menor negatividad se debe a que las membranas celulares del nodo sinusal son permeables al sodio. Hay tres tipos

de canales iónicos de las membranas que desempeñan un papel importante en los cambios de voltaje del potencial de acción [16], [53]. Se conocen como: (1) los canales rápidos de sodio, (2) los canales lentos de calcio-sodio y (3) los canales de potasio. La apertura de los canales rápidos de sodio durante unas pocas diez milésimas de segundo es responsable del rápido comienzo del potencial de acción (en forma de punta) que se observa en el músculo ventricular, debido a la rápida penetración de iones positivos de sodio al interior de la fibra.

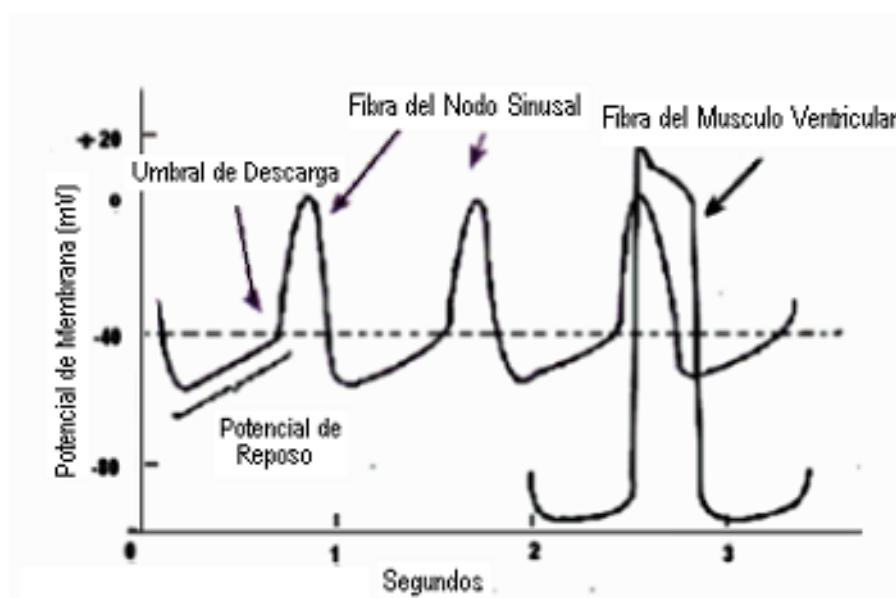


Figura 1.6. Descarga de una fibra del nodo sinusal.

La meseta del potencial de acción es causada por la apertura más lenta de los canales lentos de calcio y sodio que dura unas pocas décimas de segundo. La apertura de los canales de potasio y la difusión de grandes cantidades de iones positivos de potasio al exterior de las fibras devuelven el potencial de la membrana al nivel de reposo. Existe una diferencia de estos canales en la fibra nodo sinusal. Aquí la negatividad es mucho menor que el potencial de reposo (solo -50 mV), y a este grado de negatividad, los canales rápidos de sodio se han inactivado, lo que significa que se han bloqueado. Cuando el potencial de la membrana es menos negativo que unos -60 mV durante unos pocos milisegundos, las puertas de inactivación del lado interno se cierran y quedan así. Por lo tanto, solo pueden abrirse los canales lentos de calcio y

sodio y causar así el potencial de acción. Como consecuencia, el potencial de acción se desarrolla más lentamente que el músculo ventricular y se recupera con un descenso lento del potencial de acción, en vez de la recuperación brusca que ocurre en la fibra ventricular.

1.4. Ciclo cardiaco

La regulación de la frecuencia de los latidos cardiacos por el nodo sinusal se demuestra por su calentamiento que determina la aceleración, y el enfriamiento la lentitud de los mismos. El calor y el frío son efectos similares sobre distintas reacciones fisiológicas, pero no afectan a otras porciones del corazón. Si el nodo sinusal queda inutilizado por alguna lesión o enfermedad, el nodo auriculoventricular toma su función como marcapaso.

Cada latido cardiaco consta de una contracción o *sístole*, seguida de una relajación *diástole*. Al ritmo considerado normal de 70 latidos por minuto, cada uno de ellos completo dura 0,85 de segundo. Las aurículas y ventrículos no se contraen simultáneamente; la sístole auricular aparece primero, con duración aproximada de 0,15 de segundo, seguida de la sístole ventricular, con duración también aproximada de 0,30 de segundo. Durante la fracción restante de 0,40 de segundo, todas las cavidades descansaran en estado de relajación. De esta manera, la función impulsora de sangre del corazón sigue una sucesión cíclica. Las fases sucesivas del ciclo, a partir de la sístole auricular, son las siguientes:

- a) Sístole auricular: a lo largo de la aurícula se propaga la onda de contracción, estimulada por el nodo sinusal, con lo cual se obliga a que la sangre llene los ventrículos. Éstos están ya medio llenos, por el hecho que la presión es más baja que en las aurículas, y las válvulas tricúspide y mitral están abiertas. La conducción del impulso por el nodo auriculoventricular es más lenta que a lo largo de otras porciones del tejido nodal, lo que explica la breve pausa después de la sístole auricular y antes de que comience la sístole ventricular.
- b) Comienzo de la sístole ventricular: se contrae el músculo de la pared ventricular, estimulado por el impulso propagado por el haz de tejido nodal y procedente del nodo auriculoventricular, con aumento rápido de la presión en los ventrículos. Al instante se cierran las válvulas mitral y tricúspide, lo que contribuye al primer tono de los ruidos cardiacos.

- c) El periodo de aumento de la presión: la presión en los ventrículos aumenta rápidamente, pero hasta que se equilibra con la de las arterias, las válvulas semilunares permanecen cerradas sin que entre ni salga sangre de los primeros. En el momento en que la presión intraventricular sobrepasa a la de las arterias, se abren las válvulas semilunares y la sangre brota en las arterias aorta y pulmonar.
- d) Comienzo de la diástole ventricular: al entrar en reposo los ventrículos, su presión interna desciende hasta ser menor a la de las arterias, motivo de que las válvulas semilunares se cierran de golpe y se perciba el segundo ruido cardiaco.
- e) Periodo de descenso de la presión: después del cierre de las válvulas semilunares, las paredes ventriculares siguen relajándose, con paralelo descenso de la presión. Las válvulas tricúspide y mitral siguen cerradas porque la presión ventricular, aún sigue siendo mayor que la auricular. La relajación de las paredes ventriculares da motivo a que al fin la presión intraventricular sea inferior a la de las aurículas, lo que abre las válvulas mitral y tricúspide, con el consiguiente descenso de sangre de aquéllas a los ventrículos.

1.5. Algunas afecciones cardiacas

Las alteraciones de cualquier parte del corazón, incluidas las aurículas, el sistema de Purkinje, o los ventrículos, puede causar una descarga rítmica de impulsos que se extienden a todas direcciones por la totalidad del corazón. La causa más frecuente está en las vías de reentrada que actúan como un circuito localizado que se autoexcita repentinamente, imponiéndose como un marcapaso del corazón.

1.5.1. Infarto de miocardio

En la mayoría de los casos, el infarto de miocardio se debe a la arteriosclerosis de las arterias coronarias. Otras causas pueden ser las embolias y las anomalías congénitas. Los estrechamientos de la luz (estenosis) de las arterias coronarias se forman a través de un proceso denominado aterogénesis, que consiste en el depósito de células, de tejido conectivo y de lípidos, tanto intracelulares como extracelulares, compuestos por

16 Fisiología del corazón

colesterol, ésteres de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos. Este depósito se realiza excéntricamente, formando la placa de ateroma que se calcifica con frecuencia, o bien hemorragia de los pequeños vasos que crecen dentro de la lesión. El aumento lento y progresivo de la placa va obstruyendo la luz intraarterial, lo que impide el paso de la sangre o crea turbulencias del flujo. De forma aguda, la obstrucción total puede deberse a la formación de un trombo en la superficie irregular de la placa ateromatosa, a la hemorragia en su interior, al desprendimiento de una placa o al espasmo arterial en una zona de por sí comprometida.

Bloqueo del suministro de sangre

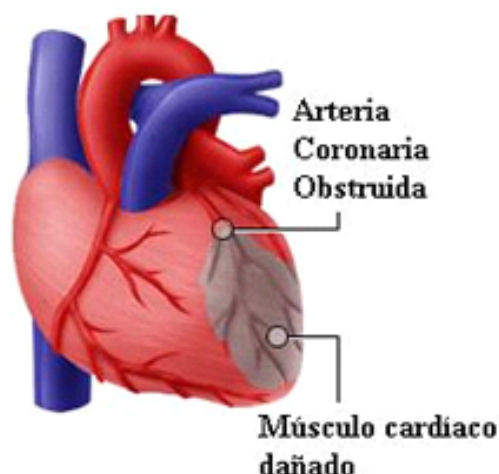


Figura 1.7. Región dañada por infarto al miocardio.

El infarto del miocardio es consecuencia de la trombosis coronaria. El infarto subendocárdico (infarto incompleto), casi siempre obedece a la oclusión subtotal de una arteria coronaria (trombosis) y tiene buen pronóstico inmediato, pero tardíamente es causa de síndromes isquémicos agudos si no se corrige la isquemia residual.

La enfermedad coronaria empieza cuando en estos pequeños vasos se desarrollan las llamadas placas de ateroma, que son un cúmulo de colesterol, calcio y otras sustancias en las paredes de los vasos, véase la Fig. 1.8.



Figura 1.8. Arteria obstruida.

Entonces se compromete en mayor o menor grado el flujo de oxígeno y nutrientes al propio corazón, con efectos que varían desde una angina de pecho o un infarto de miocardio, hasta una insuficiencia cardiaca. La arteriosclerosis en los distintos vasos ocurre de forma irregular, en unos mucho más que en otros. La presencia en un vaso dado de placas de ateroma hace que en dicho vaso existan estrechamientos y que en ellos se desarrolle más fácilmente un trombo, un coágulo de plaquetas, proteínas de la coagulación y desechos celulares que acaba taponando el vaso. Una embolia es un trombo que ha viajado por la sangre hasta llegar a un vaso pequeño donde se enclava como un émbolo. Trombosis y embolia son, pues, términos equivalentes. Los mismos factores que favorecen la arteriosclerosis son los factores que favorecen el desarrollo de enfermedad coronaria.

1.5.2. Taquicardia ventricular

Otro tipo de afección es la taquicardia ventricular, consiste que el corazón late demasiado rápido. Si el problema comienza en las cámaras inferiores del corazón, esto se llama taquicardia ventricular. Cuando el corazón hace una taquicardia ventricular no bombea sangre tan bien. Como consecuencia, éste bombea menos sangre hacia su cuerpo y hacia su cerebro. La víctima puede sentir que el corazón le late con fuerza o puede sentir vértigo o desmayarse. Si la taquicardia ventricular no se trata apropiadamente puede causar la muerte.

1.5.3. Fibrilación

Cuando un impulso penetra desde la aurícula se difunde hasta el final del ventrículo en aproximadamente 0,06 segundos. El ventrículo queda en estado refractario, y por tanto el impulso se interrumpe. En condiciones anormales el impulso puede continuar dando vueltas alrededor del corazón por largo tiempo, en un movimiento circular. En consecuencia, se suprime la acción de bomba del corazón, pues el bombeo requiere que el músculo se relaje y se contraiga. Durante un movimiento circular los músculos de todo el corazón ni se relajan ni se contraen simultáneamente. Los movimientos circulares alrededor de las aurículas causan el llamado aleteo auricular, con las aurículas aleteando rápidamente, pero incapaces de impulsar sangre. Sus movimientos circulares pueden pasar en formas irregulares alrededor de la aurícula provocando *fibrilación auricular*, pequeños movimientos de fibrilación del músculo. Los movimientos circulares que se desarrollan en el ventrículo produce *fibrilación ventricular*, en la cual el músculo se contrae continuamente en movimientos fibrilantes finos ondulatorios. Tales ventrículos no son capaces de impulsar la sangre, y la persona muere rápidamente.

La fibrilación ventricular puede iniciarse con un choque de corriente alterna de 60 ciclos, haciendo que los impulsos vayan en muchas direcciones al mismo tiempo en el corazón, y establece tipos irregulares de transmisión del impulso. En la fibrilación ventricular podemos decir que el corazón simplemente tiembla y no bombea sangre hacia el cuerpo o hacia el cerebro. A menos que se de tratamiento en cinco a diez minutos la fibrilación ventricular causa la muerte. Este tratamiento se realiza con un *desfibrilador*, que es un dispositivo diseñado para detectar rápidamente un ritmo cardíaco anormal y

potencialmente mortal, proveniente de la cámara inferior del corazón.

En una descarga desfibrilatoria pasa un gran flujo de electrones a través del corazón por un corto periodo de tiempo. El flujo de electrones se llama corriente, la cual se mide en amperes. La presión de empuje del flujo de electrones es denominada potencial eléctrico, y el potencial es medido en voltios. Siempre existe una resistencia al flujo de los electrones, el cual es denominado impedancia, y se mide en ohms. En otras palabras, una descarga desfibrilatoria es el flujo de electrones con cierta presión durante cierto período de tiempo (usualmente milisegundos) a través de una sustancia que genera resistencia, la impedancia transtorácica. La desfibrilación es realizada por el pasaje de una suficiente cantidad de corriente eléctrica (amperes) a través del corazón por breves periodos de tiempo. El flujo de corriente es determinado por la energía elegida (joules) y la impedancia transtorácica (ohms), o resistencia al flujo de la corriente.

En general, un desfibrilador consta de un mando que regula la intensidad de la corriente eléctrica (100, 200, 300, 400 julios); unos cables, que se colocan en el tórax del paciente y recogen la actividad eléctrica cardiaca (electrocardiograma o ECG); una pantalla donde puede observarse el registro ECG; una pequeña impresora de papel y dos paletas que administran la descarga eléctrica sobre la pared torácica del paciente. Este choque pasa por el corazón e interrumpe los latidos irregulares. Entonces el corazón vuelve a latir de manera regular. El desfibrilador sólo es eficaz en caso de fibrilación ventricular, cualquier otra arritmia (taquicardia ventricular, asistolia, disociación AV, fibrilación auricular, taponamiento cardiaco u otras causas de síncope) no responde a este tipo de maniobra.

También existe un desfibrilador cardiaco implantable (véase [1, 12]), es un pequeño dispositivo que se implanta debajo de la piel en la parte superior del pecho y se conecta al corazón con cables que se denominan derivaciones. Los cables detectan las arritmias cardiacas y reconocen cuando se trata de una fibrilación ventricular. En ese momento, el dispositivo genera una corriente eléctrica, la sincroniza con la actividad eléctrica del corazón y la descarga a través de los cables para interrumpir el circuito vicioso de la fibrilación ventricular.

CAPÍTULO 2

El modelo bidominio

Los trabajos desarrollados por Hodgkin y Huxley en el estudio de la corriente iónica de la membrana [19, 22], es aplicado en los modelos de célula simples para simular los mecanismos básicos de la actividad cardiaca. Este modelo matemático describe los potenciales de acción de diferentes tipos de células cardiacas basados en los resultados obtenidos experimentalmente a través de la técnica de fijación de voltaje. Los modelos de células cardiacas simples se comenzaron a estudiar alrededor de 1960 con el trabajo de Noble sobre las fibras de Purkinje [41]. El principal objetivo de estos modelos es describir el proceso de propagación de los potenciales de acción en el tejido excitable, como también describir el proceso de la despolarización del tejido cardiaco cuando se le aplica una estimulación externa [33]. Entre estos modelos uno de los más estudiados es el *modelo bidominio*, en donde el tejido cardiaco consiste de dos dominios que se interpenetran representando las células cardiacas y el espacio que las rodea.

Con el propósito de entender el mecanismo de la desfibrilación, el modelo de propagación básica en una dimensión, se conoce como ecuación del cable, el cual se describirá a continuación.

2.1. Ecuación del cable

Las células cardiacas pueden considerarse como un cilindro cuyo eje mide aproximadamente 0,1 mm y un radio de 10 a 30 μm . Por otro lado, la fibra de Purkinje es una fibra delgada que se puede mirar como un cilindro circular recto y uniforme. Tales estructuras se pueden modelar por un cable semi-infinito, con una superficie membranaral que tiene propiedades resistivas, capacitivas y una conductividad axial óhmica.

También se conoce que el potencial de la membrana, en general, no es el mismo en cada punto de la estructura de la neurona, esto se debe a que las ramificaciones intrincadas generan gradientes de diferente potencial en la membrana. La uniformidad en el potencial se puede alcanzar experimentalmente introduciendo un alambre de plata por el axón de una neurona como lo realizó Hodgkin y Huxley [22]. Para entender este fenómeno se utiliza el modelo de la ecuación del cable; para tal efecto se considera a la célula como una pieza cilíndrica larga con una membrana que envuelve el citoplasma. Se supone que el potencial a lo largo de su extensión depende solamente de la variable de longitud, y no de las variables radiales o angulares. Esto permite que el cable pueda ser analizado en una sola dimensión, esta suposición se conoce como hipótesis, de núcleo de conducción.

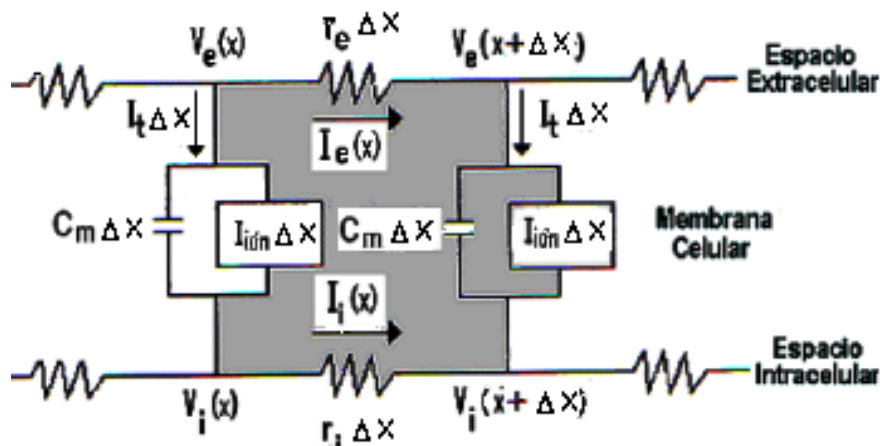


Figura 2.1. Circuito para la ecuación del cable.

Para la formulación del modelo se divide el cable en un número finito de trozos cortos de longitud Δx , todos de igual potencial. En cada sección

del cable se balancean todas las corrientes y sólo aparecen dos tipos de corrientes, la corriente axial y la corriente a través de la membrana (corriente transmembrana). La corriente axial tiene dos componentes, una intracelular y otra extracelular, en ambos casos se consideran óhmicas.

Por la Ley de Ohm, véase la Fig. 2.1, el voltaje está dado por

$$V_i(x, t) - V_i(x + \Delta x, t) = r_i I_i(x, t) \Delta x,$$

donde r_i es la resistencia intracelular del cable por unidad de longitud, I_i y V_i son la corriente y el voltaje intracelular, respectivamente. Al dividir por Δx y haciendo $\Delta x \rightarrow 0$ se tiene

$$I_i = -\frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x}. \quad (2.1.1)$$

De igual manera se tiene para la corriente axial extracelular I_e ,

$$V_e(x, t) - V_e(x + \Delta x, t) = r_e I_e(x, t) \Delta x$$

donde r_e es la resistencia extracelular por unidad de longitud y V_e es el voltaje extracelular, y así, al dividir por Δx y al hacer $\Delta x \rightarrow 0$ se tiene

$$I_e = -\frac{1}{r_e} \frac{\partial V_e}{\partial x}. \quad (2.1.2)$$

Como se mencionó más arriba, la membrana tiene propiedades resistivas y capacitivas por lo que puede representarse como un circuito compuesto de una resistencia y un capacitor conectados en paralelo (véase Fig. 2.1), por lo cual I_a , la corriente axial, puede escribirse como

$$I_a = I_i + I_e, \quad (2.1.3)$$

en un cable donde no hay fuentes de corrientes adicionales.

De otro lado, por la Ley de Kirchhoff, los cambios de corriente axial extracelular o intracelular se deben a la corriente de transmembrana, en consecuencia,

$$I_i(x, t) - I_i(x + \Delta x, t) = I_m \Delta x = I_e(x + \Delta x, t) - I_e(x, t),$$

donde I_m es la corriente transmembrana por unidad de longitud de la membrana. En el límite cuando $\Delta x \rightarrow 0$ se llega nuevamente a

$$I_m = -\frac{\partial I_i}{\partial x} = \frac{\partial I_e}{\partial x}. \quad (2.1.4)$$

24 El modelo bidominio

Al reemplazar (2.1.1) y (2.1.2) en (2.1.3) se obtiene

$$I_a = -\frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x} - \frac{1}{r_e} \frac{\partial V_e}{\partial x}. \quad (2.1.5)$$

Ahora bien, si $V = V_i - V_e$, es el potencial de la membrana, entonces al despejar V_e y derivar respecto a x se tiene

$$\frac{\partial V_e}{\partial x} = \frac{\partial V_i}{\partial x} - \frac{\partial V}{\partial x} \quad (2.1.6)$$

y reemplazando en (2.1.5) se tiene

$$\begin{aligned} I_a &= -\frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x} - \frac{1}{r_e} \frac{\partial V_i}{\partial x} + \frac{1}{r_e} \frac{\partial V}{\partial x} \\ &= -\frac{\partial V_i}{\partial x} \left[\frac{1}{r_i} + \frac{1}{r_e} \right] + \frac{1}{r_e} \frac{\partial V}{\partial x}, \end{aligned}$$

de donde

$$\frac{\partial V_i}{\partial x} = \frac{r_i r_e}{r_i + r_e} \left[\frac{1}{r_e} \frac{\partial V}{\partial x} - I_a \right]$$

o de manera equivalente

$$\frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x} = \left[\frac{1}{r_i + r_e} \right] \frac{\partial V}{\partial x} - \left[\frac{r_e}{r_i + r_e} \right] I_a. \quad (2.1.7)$$

Pero de (2.1.4) y (2.1.1) se tiene

$$I_m = -\frac{\partial I_i}{\partial x} = -\frac{\partial}{\partial x} \left[-\frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x} \right],$$

reemplazando (2.1.7) en esta última expresión se obtiene

$$I_m = -\frac{\partial}{\partial x} \left[-\frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial V}{\partial x} + \frac{r_e}{r_i + r_e} I_a \right].$$

Como I_a es constante, debido a que no hay variación en el potencial, entonces

$$I_m = \frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial V}{\partial x} \right]. \quad (2.1.8)$$

Ahora bien, la corriente de transmembra se puede expresar como la suma de la corriente que circula por el capacitor y la corriente iónica. La corriente que circula por el capacitor es

$$I_m = \frac{V}{r_m} + C_m \frac{\partial V}{\partial t},$$

donde r_m es la resistencia de la membrana y C_m es la capacitancia. Por tanto, al igualar (2.1.8) con esta última expresión, y suponiendo que r_i y r_e son constantes, se tiene

$$I_m = p \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{V}{r_m} \right) = \frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2},$$

donde p es el perímetro del axón.

La anterior ecuación también se puede escribir como

$$r_m C_m \frac{\partial V}{\partial t} + r_m I_{ión} = \frac{r_m}{p(r_i + r_e)} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2},$$

donde $I_{ión} = V/r_m$ es la corriente iónica. Ahora, haciendo $\tau_m = r_m C_m$ y $\lambda_m^2 = \frac{r_m}{p(r_i + r_e)}$ se tiene otra forma de la ecuación del cable

$$\tau_m \frac{\partial V}{\partial t} + r_m I_{ión} = \lambda_m^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}. \quad (2.1.9)$$

Nótese que $\lambda_m = \sqrt{\frac{r_m}{p(r_i + r_e)}}$ tiene unidades de distancia, y se llama la constante espacial del cable, mientras que τ_m tiene unidades de tiempo y se conoce como la constante de tiempo en la membrana.

Si se reescala la corriente iónica definiendo

$$I_{ión} = -\frac{f(V, t)}{r_m},$$

para alguna función f (en general, depende del voltaje y el tiempo y tiene unidades de voltaje) e introduciendo las variables adimensionales

$$T = \frac{t}{\tau_m} \quad \text{y} \quad X = \frac{x}{\lambda_m},$$

entonces la ecuación del cable (2.1.9) en las nuevas variables es

$$\frac{\partial V}{\partial T} = \frac{\partial^2 V}{\partial X^2} + f(V, T). \quad (2.1.10)$$

Las condiciones de frontera para esta ecuación pueden ser de Dirichlet, que corresponden a un cable cortado, con $V = 0$ en sus fronteras, o de Neumann, que corresponden a un cable que termina con una membrana donde $\frac{\partial V}{\partial T} = 0$ en las fronteras.

2.2. Ecuaciones de bidominio

El bidominio es una estructura que define un modelo del tejido cardiaco consistiendo de dos dominios que se interpenetran representando las células cardiacas y el espacio que las rodea [24, 25, 29, 40]. El dominio intracelular representa las regiones dentro de las células y el dominio extracelular representa el espacio entre las células. Una tercera región (o colección de regiones) que se puede incluir en el bidominio es la región extramiocardial (por ejemplo, los fluidos que bañan al corazón). Los dominios intracelular y extracelular ocupan el mismo espacio físico. Bajo condiciones normales la región extramiocardial atrae flujo de corriente desde la región cardiaca, este flujo se puede revertir, por ejemplo, cuando se aplica una descarga de desfibrilación. El tejido cardiaco difiere de otros tejidos en su estructura (Fig. 1.3). Cada célula se puede conectar con otras células. De esto resulta que la geometría tridimensional para representar el tejido cardiaco es bastante complicada. El espacio intracelular es continuo, en el sentido que un ion puede viajar desde el interior de una célula al interior de otra a través de las uniones vacías (gap junctions), sin tener que entrar al espacio extracelular. Similarmente, un ion viajando extracelularmente no necesita entrar a la célula. Los dos espacios tienen diferentes propiedades eléctricas, por tanto se forma un medio anisótropo.

Las ecuaciones de bidominio se pueden deducir de varias maneras, según las variables dependientes que sean objeto de estudio. En este trabajo se obtienen dos ecuaciones, la primera describe el potencial extracelular, y la segunda, es una ecuación reacción difusión en términos del potencial de transmembrana.

Para obtener estas ecuaciones se definen los potenciales de dominio intracelular y extracelular como ϕ_i y ϕ_e , respectivamente. El potencial de

transmembrana, V , es la diferencia entre los dos potenciales a través de la membrana

$$V = \phi_i - \phi_e. \quad (2.2.1)$$

Por tanto, los potenciales intracelular ϕ_i y extracelular ϕ_e , como también el potencial transmembrana V , se definen siempre en el dominio cardiaco H . Nótese también que la expresión (2.2.1) es idéntica a la utilizada en la ecuación del cable, excepto que ahora la membrana separa ϕ_i y ϕ_e en todos los puntos del dominio cardiaco H .

Ahora, la ley de Ohm establece que

$$\mathbf{J} = \frac{1}{R}\mathbf{E}, \quad (2.2.2)$$

donde \mathbf{E} es la fuerza del campo eléctrico, \mathbf{J} es la densidad de corriente y R es la resistencia. Al suponer que el campo eléctrico es cuasi estático, entonces existe un campo escalar ϕ que es el potencial de \mathbf{E} , es decir, $\mathbf{E} = -\nabla\phi$. Sustituyendo esta ecuación en (2.2.2) y expresando la resistencia como una conductividad ($\sigma = 1/R$) se obtiene

$$\mathbf{J}_i = -\sigma_i\nabla\phi_i \quad (2.2.3)$$

$$\mathbf{J}_e = -\sigma_e\nabla\phi_e. \quad (2.2.4)$$

Si el dominio cardiaco se considera aislado, cualquier flujo de corriente que salga de un dominio debe alcanzar el otro cruzando la membrana de la célula. Además, el cambio en la densidad de corriente en cada dominio también es igual al flujo de corriente a través de la membrana

$$-\nabla \cdot \mathbf{J}_i = \nabla \cdot \mathbf{J}_e = A_m I_m, \quad (2.2.5)$$

donde I_m es la corriente transmembrana por unidad de área y A_m es la razón entre el área de la superficie y el volumen de la célula. Combinando las ecuaciones (2.2.3) y (2.2.4) con la ecuación (2.2.5) se obtienen dos nuevas ecuaciones

$$\nabla \cdot (\sigma_i\nabla\phi_i) = A_m I_m \quad (2.2.6)$$

$$\nabla \cdot (\sigma_e\nabla\phi_e) = -A_m I_m. \quad (2.2.7)$$

De donde

$$\nabla \cdot (\sigma_i\nabla\phi_i) = -\nabla \cdot (\sigma_e\nabla\phi_e). \quad (2.2.8)$$

Restando a ambos miembros $\nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_e)$ se tiene

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i) - \nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_e) = -\nabla \cdot (\sigma_e \nabla \phi_e) - \nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_e) \quad (2.2.9)$$

y, usando (2.2.1) se obtiene

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V) = -\nabla \cdot [(\sigma_i + \sigma_e) \nabla \phi_e]. \quad (2.2.10)$$

Esta ecuación se conoce como la primera ecuación de bidominio y se utiliza para calcular el potencial extracelular dado una distribución de potencial transmembrana.

El flujo de corriente a través de la membrana, I_m , se puede describir por la corriente de capacitancia y la corriente iónica, esto es,

$$I_m = C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \quad (2.2.11)$$

donde C_m es la capacitancia de la membrana por unidad de área e I_{ion} es la corriente iónica. Combinando las ecuaciones (2.2.6) y (2.2.11) se tiene

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i) = A_m \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right). \quad (2.2.12)$$

Esta última ecuación se puede escribir de manera equivalente como

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V) + \nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_e) = A_m \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right), \quad (2.2.13)$$

basta sumar y restar $\nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_e)$. La ecuación (2.2.13) es la segunda ecuación de bidominio y se usa para calcular el potencial transmembrana en cada paso del tiempo.

Si el dominio extracelular es altamente conductivo ($\sigma_e \sim \infty$) o los dominios son igualmente anisótropos, es decir, $\sigma_i = a\sigma_e$ para alguna constante a , entonces el modelo bidominio se reduce a la ecuación monodominio

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla V) = A_m \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right). \quad (2.2.14)$$

Las condiciones de frontera para el bidominio, usualmente supone que no hay flujo de corriente entre los dominios intracelular y extramiocardial, mientras si se inyecta una corriente, ésta entra al tejido a través del dominio extracelular [40]. Luego para el modelo bidominio, las condiciones de frontera

homogéneas de Neumann reflejan el hecho que el tejido está rodeado por un aislante,

$$\begin{aligned} \mathbf{n} \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i) &= 0 \\ \mathbf{n} \cdot (\sigma_e \nabla \phi_e) &= 0, \quad \text{en } \partial H, \end{aligned} \quad (2.2.15)$$

donde \mathbf{n} es el normal unitario exterior a la superficie miocárdial.

El modelo bidominio es esencialmente macroscópico. Éste no es de importancia para la estructura celular discreta del tejido cardíaco. Matemáticamente esto significa que el sistema (2.2.5) está escrito en la escala espacial macroscópica de 0,3 – 1mm [40]. Pero el modelo bidominio cuando se generaliza, permite la descripción de los eventos eléctricos a nivel microscópico. La generalización se obtiene a través de un proceso de homogeneización descrito por Keener en [24].

2.3. Descripción de la microestructura

Dentro del modelo bidominio se tiene la capacidad de describir la microestructura del miocardio a través del tensor de conductividad. Las propiedades eléctricas anisótropas del miocardio se pueden definir asignando valores diferentes de conductividad en las tres direcciones del modelo microestructural. El tensor de conductividad entra al modelo como un tensor diagonal que representa la conductividad del tejido en la fibra. Cuando el modelo bidominio es homogéneo, las conductividades de una fibra permanecen constantes.

En el caso de dos dimensiones, si las fibras son rectas los tensores de conductividad se representan por las siguientes matrices diagonales

$$\sigma_i = \begin{pmatrix} \sigma_l^i & 0 \\ 0 & \sigma_\tau^i \end{pmatrix}, \quad \sigma_e = \begin{pmatrix} \sigma_l^e & 0 \\ 0 & \sigma_\tau^e \end{pmatrix},$$

donde los subíndices l y τ denotan las conductividades longitudinal y transversal en la fibra respectivamente. El operador diferencial $\nabla \cdot (\sigma \nabla f)$, se puede escribir como

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla f) = \sigma_l \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} + \sigma_\tau \frac{\partial^2 f}{\partial y^2}, \quad (2.3.1)$$

donde σ representa σ_i , σ_e o $\sigma_i + \sigma_e$ y f puede ser ϕ_e o V .

Si las fibras cambian su orientación en el espacio, la conductividad global en el tejido (con respecto a un sistema global de coordenadas fijo $x - y$, Fig. 2.2) cambia de punto a punto. Mientras que en un sistema local de coordenadas $\xi - \eta$, asociado con cada punto del tejido, ésta permanece invariante [24].

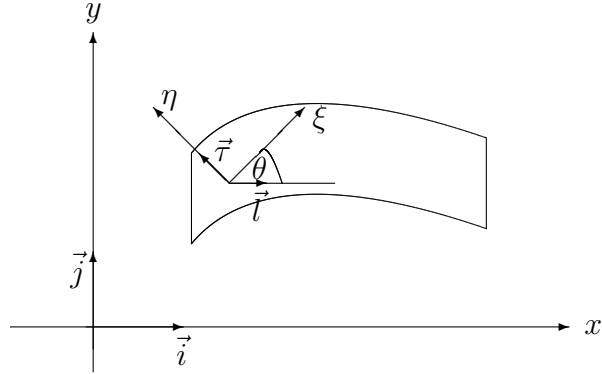


Figura 2.2 Sistema de coordenadas, global $x - y$ y local $\xi - \eta$ en un tejido de fibra curvada.

Para obtener la expresión que representa el tensor de conductividad en el sistema global de coordenadas, se expresan los vectores unitarios del sistema local en términos del sistema global de coordenadas

$$\begin{aligned}\vec{l} &= \vec{i} \cos \theta + \vec{j} \operatorname{sen} \theta \\ \vec{r} &= -\vec{i} \operatorname{sen} \theta + \vec{j} \cos \theta,\end{aligned}$$

donde θ es el ángulo local entre la dirección de la fibra y el eje x . Ahora se escribirá el tensor de conductividad $\sigma = \begin{pmatrix} \sigma_l & 0 \\ 0 & \sigma_r \end{pmatrix}$ en el sistema $\xi - \eta$, en las coordenadas $x - y$.

$$\begin{aligned}\sigma &= \vec{l}(\vec{l}\sigma_l + \vec{r}0) + \vec{r}(\vec{l}0 + \vec{r}\sigma_r) \\ &= (\vec{i} \cos \theta + \vec{j} \operatorname{sen} \theta)(\vec{i} \cos \theta + \vec{j} \operatorname{sen} \theta)\sigma_l \\ &+ (-\vec{i} \operatorname{sen} \theta + \vec{j} \cos \theta)(-\vec{i} \operatorname{sen} \theta + \vec{j} \cos \theta)\sigma_r \\ &= \vec{i}\vec{i}(\sigma_l \cos^2 \theta + \sigma_r \operatorname{sen}^2 \theta) + \vec{i}\vec{j}[(\sigma_l - \sigma_r) \cos \theta \operatorname{sen} \theta] \\ &+ \vec{j}\vec{i}[(\sigma_l - \sigma_r) \cos \theta \operatorname{sen} \theta] + \vec{j}\vec{j}(\sigma_l \operatorname{sen}^2 \theta + \sigma_r \cos^2 \theta),\end{aligned}$$

luego σ está dada por la matriz

$$\begin{pmatrix} \sigma_{xx} & \sigma_{xy} \\ \sigma_{xy} & \sigma_{yy} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sigma_l \cos^2 \theta + \sigma_\tau \sin^2 \theta & (\sigma_l - \sigma_\tau) \cos \theta \sin \theta \\ (\sigma_l - \sigma_\tau) \cos \theta \sin \theta & \sigma_l \sin^2 \theta + \sigma_\tau \cos^2 \theta \end{pmatrix} \quad (2.3.2)$$

o de manera equivalente

$$\begin{pmatrix} \sigma_{xx} & \sigma_{xy} \\ \sigma_{xy} & \sigma_{yy} \end{pmatrix} = R \begin{pmatrix} \sigma_l & 0 \\ 0 & \sigma_\tau \end{pmatrix} R^{-1},$$

donde $R = \begin{pmatrix} \cos \theta & -\sin \theta \\ \sin \theta & \cos \theta \end{pmatrix}$ es la matriz de rotación. Observe que en (2.3.2)

se utilizó la notación diádica $\vec{a}\vec{b} = \begin{pmatrix} a_x b_x & a_x b_y \\ a_y b_x & a_y b_y \end{pmatrix}$ para el producto externo

de cualquier par de vectores \vec{a} y \vec{b} . Por ejemplo, $\vec{i}\vec{i} + \vec{j}\vec{j} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$.

El operador diferencial en el caso general de $\theta = \theta(x, y)$ está dado por

$$\begin{aligned} \nabla \cdot (\sigma \nabla f) &= \frac{\partial}{\partial x} \left[\sigma_{xx} \frac{\partial f}{\partial x} + \sigma_{xy} \frac{\partial f}{\partial y} \right] + \frac{\partial}{\partial y} \left[\sigma_{xy} \frac{\partial f}{\partial x} + \sigma_{yy} \frac{\partial f}{\partial y} \right] \\ &= \sigma_{xx} \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} + 2\sigma_{xy} \frac{\partial^2 f}{\partial x \partial y} + \sigma_{yy} \frac{\partial^2 f}{\partial y^2} \\ &\quad + \left[\frac{\partial \sigma_{xx}}{\partial x} + \frac{\partial \sigma_{xy}}{\partial y} \right] \frac{\partial f}{\partial x} + \left[\frac{\partial \sigma_{xy}}{\partial x} + \frac{\partial \sigma_{yy}}{\partial y} \right] \frac{\partial f}{\partial y}. \end{aligned}$$

Con el operador ya escrito en coordenadas $x - y$, se puede utilizar el método de diferencias finitas para encontrar una aproximación (véase p.e., [6, 48, 50]).

A continuación se describirá el método de diferencias finitas para una fibra recta.

Sea $\bar{\Omega}_h = \Omega_h \cup \partial\Omega_h$, $\Delta x = a/N_x$ y $\Delta y = b/N_y$,

$$\bar{\Omega}_h = \{(x_i, y_j) : x_i = i\Delta x, i = 0 \dots N_x, y_j = j\Delta y, j = 0 \dots N_y\}$$

es la malla en Ω , cada célula se representa por un rectángulo de tamaño $\Delta x \times \Delta y$. El operador diferencial se aproxima por diferencias finitas en Ω_h .

$$\left(\frac{\partial^2 f}{\partial x^2} \right)_{i,j} = \frac{f_{i+1,j} - 2f_{i,j} + f_{i-1,j}}{\Delta x^2} + O(\Delta x^2)$$

$$\left(\frac{\partial^2 f}{\partial y^2} \right)_{i,j} = \frac{f_{i,j+1} - 2f_{i,j} + f_{i,j-1}}{\Delta y^2} + O(\Delta y^2)$$

sobre Ω_h , acá $f_{i,j} = f(x_i, y_j)$.

La aproximación de las primeras derivadas involucra la condiciones de frontera de Neumann

$$\begin{aligned} \sigma_l^e \frac{\partial \phi_e}{\partial x} \Big|_{x=0,a} &= 0, & \sigma_r^e \frac{\partial \phi_e}{\partial y} \Big|_{y=0,b} &= 0, \\ \sigma_l^i \frac{\partial V}{\partial x} \Big|_{x=0,a} &= 0, & \sigma_r^i \frac{\partial V}{\partial y} \Big|_{y=0,b} &= 0. \end{aligned}$$

En $\partial\Omega_h$ se utiliza la fórmula de diferencias finitas en tres puntos (Fig. 2.3)

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial f}{\partial x}\right)_{i,j} &= \frac{4f_{i+1,j} - 3f_{i,j} - f_{i+2,j}}{2\Delta x} + O(\Delta x^2), \quad i = 0, \quad j = 0 \dots N_y, \\ \left(\frac{\partial f}{\partial x}\right)_{i,j} &= \frac{-4f_{i-1,j} + 3f_{i,j} + f_{i-2,j}}{2\Delta x} + O(\Delta x^2), \quad i = N_x, \quad j = 0 \dots N_y, \\ \left(\frac{\partial f}{\partial y}\right)_{i,j} &= \frac{4f_{i,j+1} - 3f_{i,j} - f_{i,j+2}}{2\Delta y} + O(\Delta y^2), \quad i = 0 \dots N_x \quad j = 0, \\ \left(\frac{\partial f}{\partial y}\right)_{i,j} &= \frac{-4f_{i,j-1} + 3f_{i,j} + f_{i,j-2}}{2\Delta y} + O(\Delta y^2), \quad i = 0 \dots N_x \quad j = N_y, \end{aligned}$$

donde $f = \phi_e$ o V , respectivamente. Esto permite mantener una precisión de segundo orden en la solución tanto sobre la frontera como también dentro del dominio.

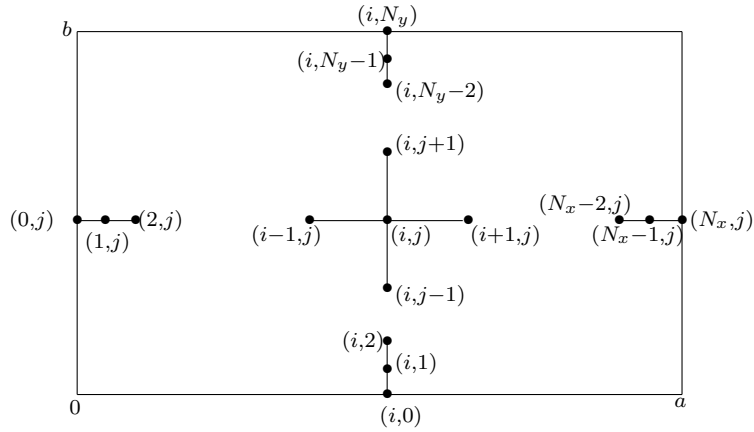


Figura 2.3 Caja para diferencias finita.

CAPÍTULO 3

El modelo de la desfibrilación

Como se comentó en el Capítulo 1, la fibrilación no es más que la pérdida de coordinación entre las distintas fibras del músculo cardiaco, que se contraen irregularmente y no consiguen bombear la sangre dentro las cavidades. De las arritmias cardíacas la fibrilación ventricular es la causante del mayor número de muerte súbita. A diferencia de otras arritmias, en general se ha considerado farmacológicamente inabordable, dado que parece una sucesión de innumerables frentes eléctricos descoordinados que circulan de manera caótica desde su inicio. Durante varias décadas, su prevención se centró básicamente en la supresión de las extrasístoles ventriculares que pudieran precipitarla, pero este tratamiento terapéutico produjo pésimos resultados. Se requiere la aplicación de importantes esfuerzos para conseguir su control eficaz mediante el perfeccionamiento de las técnicas diagnósticas, de los procedimientos terapéuticos y, lo que es más importante, mediante una prevención efectiva que impida o dificulte su desencadenamiento.

En los últimos años, los modelos y simulaciones matemáticas [46], junto con los estudios experimentales y clínicos adecuados, son instrumentos necesarios y complementarios para el estudio de este tipo de fenómenos. Los conceptos de la teoría de propagación de ondas en medios no lineales, ha cambiado de manera radical la visión global de la fibrilación ventricular. Se ha demostrado que la fibrilación está mediada por reentradas funcionales con forma helicoidal que rotan siguiendo una dinámica determinada por

su pivote organizativo o rotor [52, 53]. Winfree definió como “rotor” a la rotación estable de reacción y difusión que rodea a un pivote. Estos pivotes o “singularidades de fase” se crean tras la rotura de un frente de onda al encontrarse en su propagación con tejido refractario o un obstáculo anatómico. Estos rotores se comportarían como el centro que genera los múltiples frentes de activación eléctricos [38]. Los rotores, a su vez, están condicionados por las propiedades electrofisiológicas del miocardio, determinadas por la dinámica de las diferentes corrientes iónicas [14, 47].

3.1. Desfibrilación

El tratamiento para contrarrestar la fibrilación ventricular (FV), es la desfibrilación, que consiste en aplicar una descarga eléctrica (en amperes) a través del corazón por breves periodos de tiempo. El flujo de corriente es determinado por la energía elegida (joules) y la impedancia transtorácica (ohms), o resistencia al flujo de la corriente. Varios factores determinan la impedancia transtorácica, por ejemplo, la inclusión de energía seleccionada, tamaño de los electrodos, sustancia de contacto electrodo-piel, número de intervalo de tiempo de las descargas previas, fase de ventilación, distancia entre los electrodos (tamaño del tórax), y la presión de contacto electrodo-tórax. La función de la desfibrilación es despolarizar temporalmente al corazón que está latiendo de manera irregular [33], con este procedimiento se pretende regular de nuevo el ritmo cardiaco.

A pesar del papel fundamental que desempeña la terapia de la desfibrilación para salvar vidas humanas, la comprensión de los mecanismos por los cuales las descargas eléctricas detienen las arritmias es aún incompleta. Los avances en el estudio de la desfibrilación, emplea procedimientos que en su gran medida son por ensayo y error. Sin embargo, metodologías experimentales han proporcionado nuevas caracterizaciones del tejido como respuesta a las descargas. La mecánica investigativa sobre el éxito y/o el fracaso de la desfibrilación se ve obstaculizada por la imposibilidad de disponer de técnicas experimentales para estudiar con la suficiente precisión el comportamiento eléctrico, el cual se reduce a la profundidad de los ventrículos durante y después de la descarga.

La sola experimentación no es suficiente para estudiar las arritmias cardiacas; la creciente información disponible y los avances en la capacidad de procesarla rápidamente, conllevan a que se estudien estos temas desde otro

punto de vista como son los modelos y las simulaciones matemáticas [46]. Entre los trabajos pioneros con este enfoque se encuentran los de Hodgkin y Huxley [19, 20, 22], ellos utilizaron sistemas de ecuaciones diferenciales para cuantificar los flujos de corriente a través de la membrana. Describieron el comportamiento de los canales iónicos de sodio y potasio en función del potencial de membrana [9, 18, 47], se desarrollaron modelos celulares de fibras de Purkinje y células musculares [24, 41]. Paralelamente al desarrollo de modelos matemáticos, en los que se estudia la formación del potencial de acción de las células cardíacas, se ha planteado la descripción del proceso de propagación de la activación cardíaca en modelos multicelulares que permiten aproximarse de una manera más precisa a los fenómenos reales [8, 27, 46]. La simulación de la activación en estructuras bidimensionales tiene antecedentes en las aplicaciones de Moe efectuadas a mediados del pasado siglo para estudiar los procesos fibrilatorios [37]. Recientemente, simulaciones bidimensionales como las desarrolladas por Panfilov y Pertsov han proporcionado información útil sobre las características de la activación reentrante en medios excitables y en modelos biofísicos del tejido cardíaco en situaciones normales y patológicas [42, 43].

3.2. Modelo de la desfibrilación

Los modelos de la actividad cardíaca comúnmente combina dos ingredientes, un modelo de comportamiento celular con un modelo de acoplamiento espacial. En Keener [25], el modelo de acoplamiento espacial es el bidominio, pues éste tiene la ventaja que permite la simulación del estímulo extracelular de dos maneras diferentes. Primera, la cantidad de corriente que se inyecta al espacio extracelular se hace introduciendo una densidad de corriente I_0 en la ecuación (2.2.7), esto es,

$$\nabla \cdot (\sigma_e \nabla \phi_e) = -I_m - I_0, \quad (3.2.1)$$

donde I_0 es una función del espacio y el tiempo, que simula descargas de distinta intensidad y duración en cualquier parte del tejido. Con este método se modela el punto fuente de estimulación en el tejido a través de una varilla o electrodo.

La segunda opción consiste en cambiar la condición de frontera (2.2.15) para el potencial extracelular ϕ_e en la localización del electrodo estímulo. En este caso, el valor de ϕ_e se pone igual al voltaje de la descarga en la parte de

la frontera que ocupa el electrodo. Este método conlleva a la simulación de un campo eléctrico uniforme.

Para entender como las corrientes aplicadas externamente afectan el tejido cardiaco, recuérdese la descripción del modelo bidominio que se presentó en la Sección 2.2.

En cada punto del dominio cardiaco H , existen los potenciales, extracelular ϕ_e , intracelular ϕ_i y el potencial transmembrana $V = \phi_i - \phi_e$. Estos potenciales conducen corrientes

$$i_e = -\sigma_e \nabla \phi_e, \quad i_i = -\sigma_i \nabla \phi_i \quad (3.2.2)$$

y una corriente transmembrana a través de la membrana celular que divide las dos regiones. Las conductividades de los dos medios se representan por los tensores de conductividad σ_i y σ_e . Las leyes de Kirchhoff implican que

$$A_m \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right) = \nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i) \quad (3.2.3)$$

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i + \sigma_e \nabla \phi_e) = 0. \quad (3.2.4)$$

La primera de estas dos ecuaciones implica que la corriente puede salir del espacio intracelular, sólo como una corriente de transmembrana. De otro lado, la corriente de transmembrana tiene dos componentes, la corriente de capacitancia $C_m \frac{\partial V}{\partial t}$ y la corriente iónica I_{ion} . La ecuación (3.2.4) muestra que las corrientes intracelular y extracelular se pueden redistribuir pero conservando la carga, puesto que no hay fuentes de corriente intracardiaca. En la ecuación (3.2.3) C_m es la capacitancia de la membrana y A_m es la razón entre el área de la superficie y el volumen de la célula.

Durante una descarga de desfibrilación, los flujos de corriente sólo pueden pasar a través de la frontera del espacio extracelular, mientras que por la frontera del espacio intracelular no hay ningún flujo de corriente [51]. Esto significa que la corriente puede entrar al espacio intracelular a través de la membrana de la célula, como una corriente transmembrana. Por tanto, las condiciones de frontera para este modelo bidominio son

$$\begin{aligned} \mathbf{n} \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i) &= 0 \\ \mathbf{n} \cdot (\sigma_e \nabla \phi_e) &= I(t, x) \quad \text{sobre } \partial H, \end{aligned} \quad (3.2.5)$$

donde \mathbf{n} es el vector normal unitario exterior a la frontera ∂H . La corriente que entra no necesita que sea la misma en todo punto de la frontera, pero el

flujo de corriente neta debe ser cero, esto es,

$$\int_{\partial H} I(t, x) dS = 0.$$

En otras palabras, no puede existir una acumulación de carga porque cualquier corriente que se inyecte debe salir en alguna parte.

Recuerde que el modelo bidominio es esencialmente macroscópico (0,3 – 1mm). No es apropiado para la estructura celular discreta (pequeña escala) del tejido cardiaco, pero cuando se utiliza el proceso de homogeneización descrito por Keener en [24], éste permite la descripción de eventos eléctricos a nivel microscópico. Por tanto, la inclusión de no homogeneidad a pequeña escala requiere de un modelo diferente [26].

Se tendrá una idea del comportamiento de este modelo, examinando el modelo del cable unidimensional. En este caso, la ecuación de conservación de flujo de corriente (3.2.4) se puede escribir como

$$\frac{\partial}{\partial x} \left[\sigma_i \frac{\partial \phi_i}{\partial x} + \sigma_e \frac{\partial \phi_e}{\partial x} \right] = 0.$$

Integrando con respecto a x se obtiene

$$\sigma_i \frac{\partial \phi_i}{\partial x} + \sigma_e \frac{\partial \phi_e}{\partial x} = G(t),$$

donde $G(t)$ es una función arbitraria. Al usar la condición de frontera (3.2.5), se llega a que $G(t) = I(t)$, luego

$$\sigma_i \frac{\partial \phi_i}{\partial x} + \sigma_e \frac{\partial \phi_e}{\partial x} = I(t).$$

Esta última ecuación se puede escribir como

$$\sigma_i \frac{\partial \phi_i}{\partial x} = I(t) - \sigma_e \frac{\partial \phi_e}{\partial x}. \quad (3.2.6)$$

Por otro lado, $\phi_e = \phi_i - V$ y diferenciando parcialmente respecto a x , se tiene

$$\frac{\partial \phi_e}{\partial x} = \frac{\partial \phi_i}{\partial x} - \frac{\partial V}{\partial x}. \quad (3.2.7)$$

Reemplazando (3.2.7) en (3.2.6) se obtiene

$$\begin{aligned} \sigma_i \frac{\partial \phi_i}{\partial x} &= I(t) - \sigma_e \left[\frac{\partial \phi_i}{\partial x} - \frac{\partial V}{\partial x} \right] \\ &= \sigma_e \frac{\partial V}{\partial x} - \sigma_e \frac{\partial \phi_i}{\partial x} + I(t), \end{aligned}$$

o de manera equivalente,

$$(\sigma_i + \sigma_e) \frac{\partial \phi_i}{\partial x} = \sigma_e \frac{\partial V}{\partial x} + I(t).$$

De donde,

$$\frac{\partial \phi_i}{\partial x} = \frac{\sigma_e}{\sigma_i + \sigma_e} \frac{\partial V}{\partial x} + \frac{1}{\sigma_i + \sigma_e} I(t)$$

de forma equivalente,

$$\sigma_i \frac{\partial \phi_i}{\partial x} = \frac{\sigma_i}{\sigma_i + \sigma_e} \left[\sigma_e \frac{\partial V}{\partial x} + I(t) \right].$$

Al derivar con respecto a x esta última expresión se tiene

$$\frac{\partial}{\partial x} \left[\sigma_i \frac{\partial \phi_i}{\partial x} \right] = \frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{\sigma_i \sigma_e}{\sigma_i + \sigma_e} \frac{\partial V}{\partial x} + \frac{\sigma_i}{\sigma_i + \sigma_e} I(t) \right].$$

Luego al reemplazar en la ecuación (3.2.3) se obtiene

$$A_m \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right) = \frac{\partial}{\partial x} \left[\sigma \frac{\partial V}{\partial x} + \frac{\sigma_i}{\sigma_i + \sigma_e} I(t) \right], \quad (3.2.8)$$

donde $\sigma = \frac{\sigma_i \sigma_e}{\sigma_i + \sigma_e}$, con la condición de frontera

$$\frac{\partial V}{\partial x} = -\frac{I}{\sigma_e}, \quad \text{en } x = 0, L,$$

donde L es la longitud del cable.

Para un cable homogéneo, la fuente de corriente solamente influye en las fronteras, mientras que en el interior la fuente es idénticamente cero, esto es,

$$\frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{\sigma_i}{\sigma_i + \sigma_e} I(t) \right] = 0$$

En el caso (no fisiológico) que la corriente iónica sea lineal, es decir, $I_{ion} = V/R$ y se aplique una corriente constante I , la ecuación (3.2.8) se transforma en una ecuación diferencial homogénea de segundo orden con coeficientes constantes,

$$\sigma \frac{d^2 V}{dx^2} = \frac{A_m V}{R}. \quad (3.2.9)$$

La solución general de esta ecuación es

$$V(x) = c_1 e^{-\lambda x} + c_2 e^{\lambda x}, \quad (3.2.10)$$

donde $\lambda^2 = \frac{A_m}{\sigma R}$. Utilizando las condiciones de frontera se llega al sistema de ecuaciones

$$\begin{aligned} -\lambda c_1 + \lambda c_2 &= -\frac{I}{\sigma_e} \\ -\lambda c_1 e^{-\lambda L} + \lambda c_2 e^{\lambda L} &= -\frac{I}{\sigma_e}. \end{aligned}$$

Al resolver dicho sistema se obtiene

$$\begin{aligned} c_1 &= \frac{I}{\lambda \sigma_e} e^{\lambda L/2} \frac{\sinh(\lambda L/2)}{\sinh(\lambda L)}, \\ c_2 &= -\frac{I}{\lambda \sigma_e} e^{-\lambda L/2} \frac{\sinh(\lambda L/2)}{\sinh(\lambda L)}. \end{aligned}$$

Reemplazando estos valores en la solución general (3.2.10) se obtiene

$$\begin{aligned} V(x) &= -2 \frac{I}{\lambda \sigma_e} \frac{\sinh(\lambda L/2)}{\sinh(\lambda L)} \sinh \lambda(x - L/2) \\ &= -2 \frac{I}{\lambda \sigma_e} \frac{\sinh(\lambda L/2)}{2 \sinh(\lambda L/2) \cosh(\lambda L/2)} \sinh \lambda(x - L/2) \\ &= -\frac{I}{\lambda \sigma_e} \frac{\sinh \lambda(x - L/2)}{\cosh(\lambda L/2)}, \end{aligned}$$

donde $\lambda^2 = \frac{A_m}{\sigma R}$. Para un dominio grande comparado con la constante de espacio λ , esta solución muestra decaimiento exponencial a partir de cada frontera, y es esencialmente cero en el interior del dominio. Esto corresponde al hecho de que la respuesta a un estímulo es la despolarización cerca a una de las fronteras e hiperpolarización cerca de la frontera opuesta, con un pequeño efecto al interior del dominio.

En el caso que $\frac{\sigma_i}{\sigma_i + \sigma_e}$ no es constante (no hay homogeneidad resistiva), la no homogeneidad proporciona fuentes adicionales y sumideros a la corriente de transmembrana en puntos a través del interior del medio. Esta distribución de fuentes y sumideros es la responsable de la desfibrilación.

En el primer renglón de la siguiente cadena de igualdades se suma y resta la cantidad $\nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_e)$ con el fin de obtener $\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V)$, con dichos cálculos se generaliza el procedimiento anterior a dimensiones superiores.

$$\begin{aligned}
 \nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i) - \nabla \cdot [\sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} \sigma_e \nabla V] &= \nabla \cdot [\sigma_i \nabla V + \sigma_i \nabla \phi_e] \\
 &\quad - \nabla \cdot [\sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} \sigma_e \nabla V] \\
 &= \nabla \cdot [\sigma_i \nabla V + \sigma_i \nabla \phi_e - \sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} \sigma_e \nabla V] \\
 &= \nabla \cdot \left[\sigma_i \left(I - (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} \sigma_e \right) \nabla V + \sigma_i \nabla \phi_e \right], \quad (I \text{ es la matriz identidad}) \\
 &= \nabla \cdot \left[\sigma_i \left((\sigma_i + \sigma_e) (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} - (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} \sigma_e \right) \nabla V + \sigma_i \nabla \phi_e \right] \\
 &= \nabla \cdot \left[\sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} (\sigma_i + \sigma_e - \sigma_e) \nabla V + \sigma_i \nabla \phi_e \right] \\
 &= \nabla \cdot \left[\sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} \sigma_i \nabla V + \sigma_i \nabla \phi_e \right] \\
 &= \nabla \cdot \sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} [\sigma_i \nabla V + \sigma_i \nabla \phi_e] = \nabla \cdot [\sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} I_T],
 \end{aligned}$$

donde $I_T = \sigma_i \nabla V + \sigma_i \nabla \phi_e$ es la corriente total. Por tanto,

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i) = \nabla \cdot [\sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} \sigma_e \nabla V] + \nabla \cdot [\sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} I_T]$$

en consecuencia, la ecuación (3.2.3) queda

$$A_m \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right) = \nabla \cdot [\sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} \sigma_e \nabla V] + \nabla \cdot [\sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} I_T].$$

De esto se tiene que si $\sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1}$ es no homogéneo en el espacio, entonces cuando I_T es diferente de cero, existen fuentes y sumideros de corriente de transmembrana en el interior del tejido. Nótese que si $\sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1}$ es proporcional a la matriz identidad, no hay ánodos y cátodos virtuales y la desfibrilación es imposible. Sin embargo, esto ocurre solamente si $\sigma_i = a \sigma_e$ (iguales proporciones anisótropas), y es conocido que esto no ocurre para el tejido cardiaco [29, 51].

No hay ninguna duda que estos términos fuentes existen. En efecto, los electrodos virtuales se han encontrado para ser inducidos aprovechando la anisotropía desigual de los espacios intracelular y extracelular [45], la curvatura de la fibra del miocardio [51], la no homogeneidad espacial de la fracción de volumen intracelular, la discontinuidad asociada con las uniones

intercelulares [8, 51]. La no homogeneidad espacial se puede considerar del efecto que produce una breve pero gran corriente cuando se aplica a un hilo unidimensional no homogéneo de tejido cardíaco. La no homogeneidad viene del hecho que muchas de las resistencias intracelular se concentran en las uniones vacías.

Una pregunta de interés en este análisis es como las diferentes distribuciones espaciales de fuentes y sumideros afectan el resultado de la descarga de desfibrilación, pero este análisis se deberá enfrentar en otro trabajo posterior, al igual que hacer el estudio en dos y tres dimensiones, utilizando otros modelos diferentes al bidominio o el mismo bidominio en conjunción con los modelos tipo FitzHugh - Nagumo [29, 30] o través de los sistemas dinámicos que permitan explicar y analizar cualitativa o cuantitativamente el fenómeno de la desfibrilación.

3.3. Conclusiones y futuros trabajos

Se termina es Capítulo presentando una serie de conclusiones que recogen aspectos importantes de esta monografía; como también unos comentarios sobre futuros trabajos en esta dirección de la biomedicina o bioingeniería.

3.3.1. Conclusiones

1. La desfibrilación es un fenómeno eléctrico y como tal puede ser analizado a través de la ecuación de difusión.
2. La no homogeneidad del tejido cardíaco hace necesario que el modelo de difusión tenga una caracterización especial que implica un análisis desde la visión de FitzHugh-Nagumo del fenómeno, análisis numérico avanzado, o sistemas dinámicos.
3. La complejidad del tejido cardíaco implica involucrar los fenómenos de transmisión sináptica, de las uniones permeables y la electrodifusión de Goldman-Hodkin-Katz.

3.3.2. Futuros trabajos

Como se vio al final de la Sección 2.3, el método de las diferencias finitas es una técnica para resolver las ecuaciones de bidominio. Una alternativa

interesante con el mismo propósito es el *método de los elementos finitos* [36], en virtud de que este método permite ser utilizado en geometrías de deformación irregular (véase p. e., [2, 3, 23]). A continuación se bosquejará la aproximación de elementos finitos para las ecuaciones de bidominio.

La ecuación de bidominio que se resolverá en un futuro trabajo, utilizando elementos finitos es la ecuación (2.2.13). Esto es, si Ω es el dominio solución entonces la ecuación (2.2.13) se puede escribir como

$$\int_{\Omega} \left[\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V) + \nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_e) - A_m \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right) \right] \omega d\Omega = 0,$$

donde ω es una función peso escogida apropiadamente. Considerando el potencial extracelular ϕ_e y la suma de corrientes iónicas en un tiempo t como parámetros conocidos, esta última expresión se puede escribir como

$$\int_{\Omega} \left[A_m C_m \frac{\partial V}{\partial t} - \nabla \cdot (\sigma_i \nabla V) \right] \omega d\Omega = \int_{\Omega} f \omega d\Omega, \quad (3.3.1)$$

donde $f = \nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_e) - A_m I_{ion}$. Aplicando el teorema de Gauss a la ecuación (3.3.1) al término Laplaciano (ver p. e., [3]), se obtiene

$$\int_{\Omega} A_m C_m \frac{\partial V}{\partial t} \omega d\Omega + \int_{\Omega} (\sigma_i \nabla V) \nabla \omega d\Omega - \int_{\Gamma} (\sigma_i \nabla V) \cdot \mathbf{n} \omega dS = \int_{\Omega} f \omega d\Omega, \quad (3.3.2)$$

donde \mathbf{n} es el vector unitario normal exterior a Γ , la frontera de Ω . El dominio solución se divide en L elementos con subdominios Ω_l y fronteras Γ_l . Así, la ecuación (3.3.2) se puede escribir como

$$\begin{aligned} \sum_{l=1}^L \int_{\Omega_l} A_m C_m \frac{\partial V}{\partial t} \omega d\Omega_l + \sum_{l=1}^L \int_{\Omega_l} (\sigma_i \nabla V) \nabla \omega d\Omega_l \\ = \sum_{l=1}^L \int_{\Gamma_l} (\sigma_i \nabla V) \cdot \mathbf{n} \omega dS_l + \sum_{l=1}^L \int_{\Omega_l} f \omega d\Omega_l. \end{aligned} \quad (3.3.3)$$

El trabajo que sigue es entonces describir las funciones base, el cálculo de las integrales que aparecen en la ecuación (3.3.3), como también la formulación variacional o débil de (3.3.1).

Es de interés también estudiar como las diferentes distribuciones espaciales de fuentes y sumideros afectan el resultado de la descarga de desfibrilación, utilizando modelos diferentes al bidominio o el mismo bidominio en conjunción con los modelos tipo FitzHugh - Nagumo [29, 30] o través de los sistemas dinámicos que permitan explicar y analizar cualitativa o cuantitativamente el fenómeno de la desfibrilación.

Bibliografía

- [1] Al-Khatib, S.M., Anstrom, K.J., Eisenstein, E.L, et al. *Clinical and economic implications of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II*. Ann Intern Med. **142(8)** (2005), 593-600.
- [2] Brenner, S.C., Scott, L.R. The Mathematical Theory of Finite Element Methods 3^a edition. Springer-Verlag: Texts in Applied Mathematics 15. New York, Inc 2008.
- [3] Buchanan, G.B. Theory and Problems of Finite Element Analysis. Schaum's Outline Series. McGraw-Hill, New York, 1994.
- [4] Campbell, N.A., Mitchell, L.G., Reece, J.B. Biology: Concepts and Connections 3^a edition. Addison Wesley, Inc. New York, 2000.
- [5] Choi, B.R., Nho, W., Liu, T., Salamanca, G. *Life span of ventricular fibrillation frequencies*. Circ. Res. **91** (2002), 339-345.
- [6] DuChateau, P., & Zachmann, D. Applied Partial Differential Equations. Dover Publications, Inc. New York, 2002.
- [7] Efimov, I.R, Gray, R.A. *Virtual electrodes and deexcitation: New insights into fibrillation induction and defibrillation*. J. Cardiovasc. Electrophysiol. **11** (2000), 339-353.
- [8] Fast, V.G., Rhor, S., Gillis, A.M., Kleber, A.G. *Activation of cardiac tissue by extracellular electrical shocks*. Res. **82** (1998), 375-385.

-
- [9] FitzHugh, R. *Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane*. Bull. Math. Biophysics. **17** (1955), 257-278.
- [10] FitzHugh, R. *Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane*. Biophysical J. **1** (1961), 445-466.
- [11] Fox, S.I. Human Physiology, 10 edition. McGraw-Hill Science. New York, 2007.
- [12] Goldstein, N.E, Lampert, R., Bradley, E., Lynn, J., Krumholz, H.M. *Management of implantable cardioverter defibrillators in end-of-life care*. Ann Intern Med. **141(11)** (2004), 835-838.
- [13] Georgiev, N.V. *Identifying generalized Fitzhugh-Nagumo equation from a numerical solution of Hodgkin-Huxley model*. Journal of Applied Mathematics. Vol. **2003 8** (2003), 397-407.
- [14] Gray, R.A., Panfilov, A.V., Baxter, W.T., Cabo, C., Davidenko, J.M., Pertsov, A. M. *Mechanisms of cardiac fibrillation*. Science **270** (1995), 1222-1223.
- [15] Guyton, A.C., Hall, J.E. Tratado de Fisiología Médica. Interamericana. McGraw-Hill. México, 1998.
- [16] Henriquez, C.S. *Simulating the electrical behavior of cardiac tissue using the bidomain model*. Critical Reviews in Biomedical Engineering. **21** (1993), 1-77.
- [17] Hodgkin A.L., and Katz, B. *The effect of temperature on the electrical activity of the giant axon of the squid*. J. Physiol. **109** (1949), 240-249.
- [18] Hodgkin, A.L, Huxley A.F. *Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo*. J. Physiol. **116** (1952), 449-472.
- [19] Hodgkin, A.L., Huxley A.F. *The components of the membrane conductance in the giant axon of Loligo* J. Physiol. **116** (1952), 473-496.
- [20] Hodgkin, A.L., Huxley A.F. *The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of Loligo* J. Physiol. **116** (1952), 497-506.

-
- [21] Hodgkin, A.L., Huxley, A.F., and Katz, B. *Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo*. Journal of Physiology. **116** (1952), 424-448.
- [22] Hodgkin, A.L., Huxley, A.F. *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*. J. Physiol. **117** (1952), 500-544.
- [23] Hughes, T.J.R. *The Finite Element Method: Linear Static and Dynamic Finite Element Analysis*. Dover Publications, Inc. New York, 2000.
- [24] Keener, J.P., and Sneyd, J. *Mathematical Physiology*. Springer-Verlag. New York, 1998.
- [25] Keener, J.P. *Direct Activation and Debrillation of Cardiac Tissue*. J. theor. Biol. **178** (1996), 313-324.
- [26] Keener, J.P., Panfilov, A.V. *A biophysical model for defibrillation of cardiac tissue*. Biophys. J. **71** (1996), 1335-1345.
- [27] Keener, J.P. *The effect of gap junctional distribution on defibrillation*. Chaos **8** (1998), 175-187.
- [28] Keener, J.P., Lewis, T.J. *The biphasic mystery: Why a biphasic shock is more effective than a monophasic shock for defibrillation*. J. Theor. Biol. **200** (1999), 1-17.
- [29] Keener, J.P., Cytrynbaum, E. *The effect of spatial scale of resistive inhomogeneity on defibrillation of cardiac tissue*. Journal of Theoretical Biology **223** (2003) 233-248.
- [30] Keener, J.P. *The topology of defibrillation*. Journal of Theoretical Biology **230** (2004) 459-473.
- [31] Krassowska, W., Pilkington, T.C., Ideker, R.E. *Periodic conductivity as a mechanism for cardiac stimulation and defibrillation*. IEEE Trans. Biomed. Eng. **34** (1987), 555-559.
- [32] Krinsky, V.I., Pumir, A. *Models of defibrillation of cardiac tissue*. Chaos **8** (1998), 188-203.

-
- [33] Luo, C.H., Rudy, Y. *A dynamic model of the ventricular cardiac action potential: depolarization, repolarization and their interaction.* Circ Res. **68** (1991), 1501-1526.
- [34] Luo, C.H., Rudy, Y. *A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes.* Circ Res. **74** (1994), 1071-1096.
- [35] Luo, C.H., Rudy, Y. *A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. II. Afterdepolarizations, triggered activity, and potentiation.* Circ Res. **74** (1994), 1097-1113.
- [36] Miller, C.E., & Henriquez, C.S. *Finite element analysis of bioelectric phenomena.* Crit. Rev. Biomed. Eng. **18**(3) (1990), 207-233.
- [37] Moe, G.K., Rheinboldt, W.C., Abildskov, J.A. *A computer model of atrial fibrillation.* Am Heart J. **67** (1964), 200-220.
- [38] Nash, M.P., Panfilov, A.V. *Electromechanical model of excitable tissue to study reentrant cardiac arrhythmias.* Prog Biophys Mol Biol. **85** (2004), 501-522.
- [39] Nagumo, J., Arimoto, S., and Yoshizawa, S. *An active pulse transmission line simulating nerve axon.* Proc IRE. **50** (1962), 2061-2070.
- [40] Neu, J.C., Krassowska, W. *Homogenization of syncytial tissues.* Crit.Rev. Biomed. Eng. **21** (1993), 137-199.
- [41] Noble, D. *A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pace-maker potentials.* J Physiol. **160** (1962), 317-352.
- [42] Panfilov, A.V. *Spiral breakup as a model of ventricular fibrillation.* Chaos **8** (1998), 57-64.
- [43] Panfilov, A.V. *Three-dimensional organization of electrical turbulence in the heart.* Phys. Rev. Lett. **59** (1999), R6251-R6254.
- [44] Pumir, A., Romey, G., Krinsky, V.I. *Deexcitation of cardiac cells.* Biophys. J. **74** (1998), 2850-2861.

-
- [45] Sepulveda, N.G., Wikswo, J.P. *Electric and magnetic fields from two-dimensional anisotropic bisyncytia*. Biophys. J. **51** (1987), 557-568.
- [46] Smye, S.W., Clayton, R.H. *Mathematical modelling for the new millennium: medicine by numbers*. Med Eng Phys. **24** (2002), 565-574.
- [47] Starmer, C.F., Lastra, A.A., Nesterenko, V.V., Grant, A.O. *Proarrhythmic response to sodium channel blockade. Theoretical model and numerical experiments*. Circulation. **84** (1991), 1364-1377.
- [48] Thomas, J.W. *Numerical Partial Differential Equations: Finite Difference Methods*. Springer-Verlag: Texts in Applied Mathematics 22. New York, Inc 1995.
- [49] Tortora, G.J., Derrickson, B.H. *Principles of Anatomy and Physiology*, 11 edition. Wiley. USA, 2005.
- [50] Tveito, A., Winter, R. *Introduction to Partial Differential Equations: A Computational Approach*. Springer-Verlag: Texts in Applied Mathematics 29. New York, Inc 2005.
- [51] Trayanova, N., Skouibine, L. *Modelling defibrillation effects of fiber curvature*. J. Electrophysiol. **31** (1998), 29-32.
- [52] Ujhelyi, M.R., Sims, J.J., Miller, A.W. *Induction of electrical heterogeneity impairs ventricular defibrillation: an effect specific to regional conduction velocity slowing*. Circulation. **100** (1999), 2534-2540.
- [53] Winfree, A.T. *Electrical instability in cardiac muscle: phase singularities and rotors*. J. Theor. Biol. **138** (1989), 353-405.